FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1974 - N° 3

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE TRISOMIE PARTIELLE DU BRAS LONG DU CHROMOSOME 7

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 10 JANVIER 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BEGUE Jean-Guy

né le 21 avril 1948 à BASSOU (Yonne)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1974 - N°

ONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE TRISOMIE
ARTIELLE DU BRAS LONG DU CHROMOSOME 7

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 10 JANVIER 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BEGUE Jean-Guy

né le 21 avril 1948 à BASSOU (Yonne)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire

Biochimie : P. PADIEU

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie, Embryologie cytogénétique : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLARD

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

.../...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549827_0007

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : P. AUPECLE
S. BRIET
G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

.../..

Radiologie, radiodiagnostic : J.P. MABILLE
M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.Cl. HORIOT

Professeur associé

Anatomie pathologique : R. GARNEAU

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

- JURY DE LA THESE -

Président : Monsieur le Professeur M. ALISON

Membres : Monsieur le Professeur G. RUCART

Monsieur le Professeur P. PADIEU

Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

Monsieur le Docteur H. WACHTER

A MA FEMME

A MA FILLE ANNE-CECILE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

en témoignage de mon affection

A NOTRE PRESIDENT DE JURY DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

- qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
- qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur G. RUCART

- en témoignage de reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur P. PADIEU

- nous lui sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu siéger parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé J. GUERRIN

- avec nos plus vifs remerciements pour la qualité de l'enseignement théorique et pratique qu'il nous a dispensé.
- qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur H. WACHTER

- qui nous a donné ce sujet de travail.
- qui a guidé nos premiers pas dans nos études de Pédiatrie.
- en témoignage de notre grand attachement.

A Madame le Docteur C. TURC

- qui nous a guidé tout au long de ce travail et nous a fait bénéficier de ses connaissances.
- elle s'est dévouée sans compter.
- ses conseils et son amitié nous ont été une aide précieuse.
- qu'elle trouve ici, le témoignage de notre reconnaissance et de nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur R. BERGER

- nous le remercions de l'aide qu'il nous a apportée.

A Messieurs les Docteurs Ph. AUTISSIER, C. BOULAKIA, J.P. LABOUREAU, A. ROY

- leur enseignement nous a été précieux.
- en témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.M. TURC

- en témoignage de notre amitié.

A LA "FANFARE DE MEDECINE" DE DIJON

AU PERSONNEL DU SERVICE DE PEDIATRIE DU CENTRE HOSPITALIER D'AUXERRE

A TOUS MES AMIS

je dédie ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Des découvertes fondamentales concernant l'étude des maladies génétiques et particulièrement celles dûes à une anomalie chromosomique, ont été effectuées ces vingt dernières années.

En effet, en 1956, les travaux de TJIO et LEVAN précisent avec certitude le nombre de chromosomes présents dans la cellule humaine.

Trois ans plus tard, en 1959, J. LEJEUNE, R. TURPIN et M. GAUTHIER relient pour la première fois un ensemble malformatif congénital avec une anomalie chromosomique : il s'agit de la désormais classique trisomie 21.

Dès lors, de nouveaux syndromes sont décrits (trisomie 13, trisomie 18, maladie des cris du chat, etc...). Néanmoins en raison de la grande ressemblance morphologique de certains chromosomes entre eux, il était le plus souvent impossible d'attribuer à un chromosome précis, la cause d'un contexte polymalformatif donné.

La mise au point, ces toutes dernières années, de techniques spéciales d'identification des chromosomes (techniques des bandes ou "banding" a permis de pallier à ce manque de sélectivité.

Désormais, chaque chromosome peut être individualisé de façon précise et éventuellement être tenu pour responsable d'un syndrome donné. Outre l'identification précise du chromosome en cause, ces techniques permettent, dans le cas des remaniements chromosomiques complexes, de situer avec

une précision suffisante le niveau de cassure, pour que l'on puisse à l'heure actuelle décrire de nouveaux syndromes de monosomie ou trisomie partielles.

Le sujet de notre travail bénéficie en premier lieu de ces nouvelles acquisitions.

Il s'agit d'une enfant chez laquelle fut pratiqué un caryotype devant l'existence d'anomalies malformatives congénitales, examen qui a mis en évidence une trisomie partielle du chromosome n° 7. Nous mesurerons dans le chapitre consacré à l'étude cytogénétique de notre cas et après en avoir rapporté l'observation clinique et défini les éléments du syndrome polymalformatif, l'importance des techniques des bandes pour parvenir à une identification aussi rigoureuse de l'anomalie chromosomique.

La présence de cette trisomie chez l'enfant fait suspecter une transmission familiale et il sera procédé à une enquête dans la famille qui confirmera la trisomie et permettra d'en préciser le mécanisme.

Au terme de cette étude, nous analyserons les cas semblables de la littérature et en les comparant à nos résultats, nous tenterons de rassembler les éléments qui, communs aux différentes observations pourraient entrer dans le cadre d'un syndrome lié à l'anomalie chromosomique en question.

O B S E R V A T I O N

C L I N I Q U E

Il s'agit d'une enfant de sexe féminin, D... Christelle née le 17 février 1973, à la maternité du Centre Hospitalier d'AUXERRE (Docteur GRES) et transférée le lendemain de sa naissance dans le service de Pédiatrie du même hôpital (Docteur WACHTER) pour un syndrome polymalformatif associé à un état de souffrance néo-natale.

Christelle est le 3è enfant de la famille, née de parents jeunes et bien portants, sans antécédent particulier Le premier enfant, une fille, était mort-née à la suite d'une toxémie gravidique maternelle, tandis que le deuxième, une fille également, est décédée après 24 heures de vie en raison d'une atrésie de l'oesophage probable.

La grossesse s'est déroulée normalement et en particulier on ne note aucune maladie, prise de médicament ou radiographie.

L'accouchement s'est effectué à terme, sans incident.

Le poids de naissance de Christelle est de 3800 g. pour un périmètre crânien de 36 cm et un périmètre thoracique de 35 cm. D'emblée, on note la présence d'une cyanose prédominant aux extrémités, un sclérème des membres inférieurs associés à une hypotonie généralisée et un encombrement respiratoire nécessitant une oxygénothérapie immédiate.

L'examen clinique initial, outre un aspect polymalformatif évident montre une atteinte neurologique importante avec abolition des réflexes archaïques et grande hypotonie généralisée, une atteinte respiratoire avec encombrement pulmonaire et persistance d'une cyanose des extrémités, un

souffle systolique de faible intensité, perçu au niveau de l'aitre sous-claviculaire gauche et évoquant la présence d'u canal artériel, enfin, au niveau de l'abdomen on palpe nettement les deux reins qui semblent augmentés de volume.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont alors pratiqués et donnent les résultats suivants :

1°) EXAMENS DE SANG :

a) Numération - Formule -

- Globules rouges : 5.040.000/mm^3
- Hémoglobine : 16,8g/100 ml
- Valeur globulaire : 1,04
- Globules blancs : 41.500/mm^3
  - .P. neutrophiles : 65%
  - .P. éosinophiles : 1%
  - .Lymphocytes : 28%
  - .Monocytes : 3%
  - .Métamyelocytes : 1%
  - .Myélocytes : 2%
  - .Erythroblastes : 30 pour 100 leucocytes
- Plaquettes : 190.000/mm^3

b) Ionogramme -

- Na : 145 mEq/l
- K : hémolysé
- Cl : 110 mEq/l
- RA : 25 mEq/l
- Protéines : 57 g/l ou 13,7 mEq/l
- Urée : 0,80 g/l
- Glycémie : 0,40 g/l

2°) RECHERCHES BACTERIOLOGIQUES -

a) Hémoculture : négative
b) Coproculture : négative
c) Prélèvements divers : négatifs
d) Cytobactériologie urinaire :
- Aspect citrin, trouble - pH : 6
- 13.000 leucocytes/ml - 2.000 hématies/ml
- nombreuses cellules épithéliales
- cylindres : 0 - Protéines : 0,70 g/l
- Glucose, Acétone : 0

e) Ponction lombaire

- Aspect hématique
- Cytologie : 22800 hématies
  70 éléments .... 45% de lymphocytes
  55% PNN
- Chimie : Albumine : 1,50 g/l
  Glucose : 0,05 g/l
  Chlorures : 7 g/l
- Bactériologie : aucun développement microbien

f) Séro-diagnostic de Toxoplasmose : faiblement positif au taux de 1/64

g) Recherches de cellules à inclusions cytomégaliques dans les urines : Négatives

3°) PONCTION SOUS-DURALE :

Blanche des deux côtés.

4°) EXAMENS RADIOGRAPHIQUES -

a) Radiographie pulmonaire : La silhouette cardiaque est très augmentée de volume avec un rapport cardio-thoracique à 0,60, surtout au niveau des arcs moyens et inférieurs gauches. Les champs pulmonaires sont le siège d'opacités floconneuses micro-nodulaires diffuses. Au niveau du gril costal on note une agénésie de la 12e paire de côtes.

b) Radiographie du crâne : Sur les clichés de profil on note un aspect légèrement verticalisé de l'étage antérieur de la base. Sutures et loge hypophysaire normales. Pas de calcification.

c) Urographie intraveineuse : dilatation urétérale bilatérale, mégavessie et reflux bilatéral probable. L'aspect des cavités rénales est normal.

5°) ELECTROCARDIOGRAMME -

Tracé sensiblement normal.

Le diagnostic d'infection méningée est posé dès le premier jour et l'enfant est soumise à une antibiothérapie.

Son état s'améliore de façon toute relative en quelques jours, et devant la multiplicité des anomalies présentées on décide alors de pratiquer un caryotype et de transférer l'enfant à l'hôpital Saint-Vincent de Paul dans le Service du Professeur S. THIEFFRY le 14 mars 1973. Un nouveau bilan clinique et paraclinique est effectué. L'urographie intraveineuse (Pr. VALAYER) ne retrouve pas les anomalies morphologiques notées antérieurement, l'encéphalographie gazeus

montre une asymétrie ventriculaire avec dilatation du ventricule gauche plus importante qu'à droite et témoignant d'une atrophie cérébrale probable.

Les résultats des caryotypes pratiqués à DIJON (Dr. C.TURC) et à PARIS (Dr. R.BERGER) permettent alors de confirmer l'hypothèse d'une aberration chromosomique en mettant en évidence un chromosome 9 anormal.

Christelle revient dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier d'AUXERRE. L'évolution se fait de façon cahotante : l'alimentation ne peut se faire que par gavages en raison de fausses routes fréquentes, des épisodes diarrhéiques répétés infligent à la courbe pondérale un aspect peu satisfaisant, le développement neurologique est très perturbé et il s'installe une hypertonie axiale avec syndrome pyramidal périphérique ainsi qu'un gros retard psycho-moteur, enfin un encombrement des voies respiratoires récidivant va amener progressivement à une défaillance cardiaque droite que le traitement digitalo-diurétique ne pourra réduire et l'enfant est décédé le 24 septembre 1973.

L E S Y N D R O M E

P O L Y M A L F O R M A T I F

A - LE SYNDROME DYSMORPHIQUE -

I - AU NIVEAU DE LA TETE ET DU COU -

- Le crâne est massif et paraît très développé en regard des structures faciales. On est frappé par la présence d'une saillie occipitale importante d'une part et par un front qui apparaît haut, bombé et siège de bosses bilatérales. Il existe une dépression temporale nette. La fontanelle est large.

- Le visage est dans son ensemble rectangulaire.

- Les yeux ont un aspect particulier avec des fentes palpébrales horizontales et étroites, en amandes. Les cils sont longs, les sourcils peu fournis et implantés selon une courbe très régulière, presque circulaire. Il n'y a ni épicanthus ni hypertélorisme. Il existe un strabisme divergent droit.

- Le nez est droit, épaté et petit. L'ensellure nasale est modérée. Les narines sont implantées en "prise de courant". Le philtrum est bien dessiné et paraît exagérément long en regard du petit nez.

- La bouche est large et horizontale. Au niveau de la lèvre supérieure on voit un arc de Cupidon bien sculpté et charnu qui contraste avec la minceur de cette dernière, l'ensemble évoquant manifestement la silhouette d'un oiseau en vol. La lèvre inférieure, également mince, est éversée.

- Il existe un microrétrognathisme.

- Les oreilles sont petites, très arrondies. Leur implantation est légèrement basse et leur grand axe est orienté normalement. Leurs reliefs sont très particuliers :

  . l'hélix est aplatie comme ayant été martellée ; elle s'implante très largement sur la tempe, le bord supérieur de sa racine n'étant pratiquement pas ascendant mais au contraire se raccordant horizontalement avec la région temporale (cf. photo).

  . l'anthélix est saillant.

  . le tragus et le lobe sont très peu développés.

  . le conduit auditif externe est étroit.

- Les cheveux sont peu abondants, fins, duveteux et s'implantent en avant de façon très particulière en réalisant des golfes frontaux.

- Le cou est court.

II - AU NIVEAU DU TRONC ET DES MEMBRES -

- Il n'est pas noté d'anomalie externe en dehors d'un pli palmaire transverse bilatéral. Les organes génitaux externes sont normaux.

- L'examen des dermatoglyphes a donné les résultats suivants :

	Triradius axial	Triradius s.digitaux a b c d IT	Pelotes 7 9 11	Figure HypoTh. Thenar	Pli de flexion
D	t 13	4 7 o 11 22	- - -	- -	P P T
G	t' 13	5 7 9 11 32	- + -	- -	P P T

FIGURE 1

Christelle à 2 mois

Oreille

Christelle à 6 mois

B - LES ANOMALIES VISCERALES ET SQUELETTIQUES -

Les différents examens complémentaires permettent d'affirmer l'existence d'anomalies internes .

- Sur le plan cardiaque, la vérification anatomique montre un gros coeur associé à l'existence d'un canal artériel et à la persistance du trou de Botal, confirmant ainsi les données de l'auscultation et de l'examen radiologique.

- Les reins sont de volume et d'aspect normaux, mais il existe une dilatation urétérale bilatérale prédominant à droite comme l'évoquait l'UIV.

- L'examen de l'encéphale montre une dilatation ventriculaire bilatérale importante avec cornes occipitales très petites associée à une agénésie du corps calleux.

- Enfin sur le plan squelettique, comme nous l'avons vu il existe : une agénésie totale de la 12^{e} paire costale, un diastasis de la symphyse pubienne probable et une verticalisation de l'étage antérieur de la base du crâne.

C - DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL ET POSTURAL -

- La croissance de l'enfant est très défaillante aboutissant à un retard staturo-pondéral important puisqu'à 7 mois Christelle ne pèse que 5 kg. (soit - 3 dS) ; son périmètre crânien est, par contre, voisin de la normale (43 cm).

- Sur le plan postural,après une période d'hypotonie au début de la vie, s'installe une hypertonie généralisée prédominant aux membres inférieurs, associée à un syndrome pyramidal bilatéral.

- Parallèlement le développement psycho-moteur est mauvais : l'enfant est apathique, la motilité spontanée pratiquement nulle en dehors d'accès de cris, plutôt geignards, on note une indifférence totale à l'entourage, l'absence de sourire.

E T U D E

C Y T O G E N E T I Q U E

A - METHODES D'ETUDE DU CARYOTYPE - CRITERES D'IDENTIFICATION DES CHROMOSOMES -

I - LE CARYOTYPE - METHODES D'ETUDE -

Un caryotype est l'étude du nombre et de la structure des chromosomes d'une cellule ou d'un individu. Le stade du cycle cellulaire le plus favorable à cette étude est la métaphase, en raison de la disposition dans le plan équatorial du fuseau mitotique, des chromosomes à l'état condensé. Les moyens permettant d'obtenir les meilleures images de plaques métaphasiques (condensation sans exagération, dispersion sans chevauchement des chromosomes) développés ces trente dernières années, sont maintenant bien classiques blocage des mitoses au stade métaphasique par la Colchicine qui en outre favorise la spiralisation chromosomique, "choc hypotonique" par un milieu hypotonique quelconque.

Les cellules étudiées, chez l'Homme, sont de préférence les lymphocytes du sang périphérique depuis qu'a été montré que la Phytohemagglutinine, par le biais d'une stimulation antigénique, induisait des mitoses lymphoblastiques à très court terme, en 50 à 70 heures.

Le chromosome métaphasique se présente sous l'aspect d'un batonnet à 2 branches, les 2 chromatides, réunies au niveau d'une constriction dite centromère. De part et d'autr du centromère, on définit des bras courts et longs, et aux extrémités distales, des télomères. Le simple examen d'une métaphase montre que les 23 paires de chromosomes d'un complément humain sont différents les uns des autres par

leur taille, par leur forme qui peut varier selon la position du centromère sur les chromatides. On décrit ainsi des chromosomes médians ou métacentriques (centromère à égale distance des 2 extrémités), submédians ou submétacentriques (centromère un peu excentré), télocentrique (centromère vers l'une des extrémités), acrocentrique (centromère presque à l'extrémité).

II - CRITERES D'IDENTIFICATION -

1°) Historique -

Afin de faciliter l'étude du caryotype, il a été convenu d'organiser les chromosomes d'une plaque métaphasique selon un certain nombre de critères. Depuis l'essor de la cytogénétique humaine, permis par la découverte de TJIO et LEVAN en 1956, un certain nombre d'étapes ont été franchies, précisant ces critères auxquels la classification des chromosomes devait obéir, au fur et à mesure que les techniques s'affinaient ou que des techniques nouvelles étaient décrites.

La première étape est la Conférence de Denver en 1960 (Denver Conférence (1960) - Ann. Hum. Genet., 24, 319). La convention élaborée alors propose une identification de chaque chromosome basée sur :

- la taille : elle peut être appréciée de façon précise, numérique, par la longueur relative l qui est la longueur totale L du chromosome rapportée à la somme des longueurs totales du lot haploïde neutre :

$$l = L/L(22A + X)$$

- la forme dont l'indice centromérique (Ic) est une appréciation chiffrée :

$$Ic = \frac{\text{longueur du bras court}}{\text{longueur totale du chromosome}}$$

Selon ces critères, les chromosomes sont classés par ordre de taille décroissante, les 22 paires d'autosomes sont affectées d'un numéro, le plus grand du n° 1 et le plus petit du n° 22, les chromosomes sexuels appelés X et Y. De plus, on définit 7 groupes A, B, C, D, E, F, G.

. Le groupe A comprend les numéros : 1,2,3
. " B " : 4,5
. " C " : 6 à 12 et X

. Le groupe D comprend les numéros : 13,14,15
. " E " : 16,17,18
. " F " : 19,20
. " G " : 21,22 et Y

Les principes de cette classification (taille et indice centromérique) ne furent par la suite jamais remis en question, seuls de nouveaux critères furent décrits permettant l'individualisation plus précise de chaque paire chromosomique.

C'est ainsi qu'à LONDRES en 1963 (London Conférence 1963 - Cytogenetics, 2, 264-8) on décrit un nouveau critère la présence sur certains chromosomes de constrictions secondaires, définies comme une région de colorabilité atténuée ; 3 paires de chromosomes peuvent être précisément identifiées par cet aspect morphologique dont le degré est variable d'un individu à l'autre ou même d'une cellule à l'autre : les paires 1,9 et 16.

Par ailleurs, par une technique d'autoradiographie, on montrait que l'incorporation de l'H3-Thymidine se fait à des temps différents pour les différents segments d'un chromosom donné et de plus à des temps différents d'une paire à une autre, réalisant un marquage radioactif spécifique de chaque paire chromosomique.

Outre les difficultés techniques de cette méthode d'autoradiographie, son inefficacité à préciser toutes les paires chromosomiques du caryotype en fit une technique d'exception. Elle futcependant précieuse pour l'étude de certaines paires : 4,5,13,14 et 15 et surtout X.

Une longue période se passa alors sans que l'on puisse préciser la classification des chromosomes. La Conférence de CHICAGO en 1966 (CHICAGO Conférence (1966) : Standardization Cytogenetics Birth Defects : original article séries II : 2, 1966. The National Foundation. New-York) ne s'occupa que de proposer une nomenclature symbolique des différentes aberrations chromosomiques jusque-là mises en évidence. Ce n'est qu'en 1970 et 1971 que se développèrent des techniques de marquage cytochimique des chromosomes qui allaient permettre enfin de les identifier paire par paire sans plus aucune ambiguité possible. La Conférence de PARIS en 1971

(PARIS Conférence : Standardization in human cytogenetics Birth Defects - Original article séries VIII : 7, 1972. The National Foundation. New-York) a décrit ces nouveaux critère

2°) Les nouvelles techniques de marquage cytochimique des chromosomes -

Alors que selon les procédés classiques de coloration, soit par le colorant de GIEMSA le plus fréquemment employé, soit par d'autres colorants (Bleu de UNNA, orcéine acétique) les chromosomes apparaissent uniformément colorés sur toute leur longueur ces techniques font apparaitre une différenciation longitudinale sous l'aspect d'une séquence de zones colorées et non colorées qu'il fut convenu d'appeler "bandes" lors de la Conférence de Paris.

Les procédés utilisés sont divers, mais peuvent être regroupés en 4 catégories :

a) les techniques qui font apparaitre des bandes Q : technique de fluorescence) .Les chromosomes sont simplement colorés par un fluorochrome, dérivé de la QUINACRINE ; observés en lumière ultraviolette, ils exhibent une séquence de bandes fluorescentes et non fluorescentes, appelées bandes Q.Cette technique mise au point par CASPERSSON et son équipe en 1970 (3') fut la première technique de marquage cytochimique décrite.

b) les techniques qui font apparaitre les bandes G : Avant la coloration par le GIEMSA, les préparations chromosomiques sont soumises :

- soit à des agents dénaturants des protéines solutions alcalines (5', 8', 10'), solutions salines acalciques et amagnésiques (technique dite aussi "A.S.G.",12'), urée (2'), agents tensioactifs (9').

- soit à des agents protéolytiques : pronase (6') pour la première décrite, mais très fréquemment utilisée depuis, Trypsine (11') appelée aussi "marquage Trypsine Giemsa".

Tous ces procédés divers de "dénaturation protéique" font apparaitre une alternance de bandes sombres colorées et claires non colorées, les bandes G selon la nomenclature de Paris.

c) les techniques qui font apparaitre les bandes R (technique de dénaturation par la chaleur). Avant la coloration, les chromosomes sont soumis à une dénaturation thermique par immersion dans une solution saline à 86-87°C. Elles sont alors colorées soit par le Giemsa, apparaissent alors des bandes sombres colorées qui alternent avec des bandes claires appelées bandes R, soit par un fluorochrome, l'Acridine Orang et observées en lumière ultraviolette : les bandes R sombres, colorées par le Giemsa sont ici fluorescentes, vertes, les bandes R non colorées par le Giemsa sont ici pâles et rougeâtres. DUTRILLAUX et coll. (6') décrivit cette technique en 1971.

Ces 3 types de techniques sont complémentaires l'une de l'autre car l'alternance de bandes ainsi mise en évidence est à quelques minimes détails près, la même. Aussi les bandes fluorescentes Q correspondent très exactement aux bandes sombres G mais à l'inverse aux bandes claires R (après coloration au Giemsa) et les bandes non fluorescentes Q aux bandes claires G et à l'inverse aux bandes sombres R (après Giemsa).

d) Un peu à part est le 4ème groupe de techniques appelé technique de coloration de l'hétérochromatine . Elles ne font pas apparaitre les séquences envisagées précédemment, mais dans les zones juxtacentromériques, des "blocs" foncés après coloration au Giemsa, qui par analogie aux techniques précédentes, sont dénommées bandes, le reste du chromosome étant pâle, non coloré. Chaque paire de chromosome montre des blocs plus ou moins larges. Trois d'entre elles ont un bloc beaucoup plus large correspondant à la localisation des constrictions secondaires, les paires 1,9 et 16. Ces techniques utilisées la première fois chez l'homme par ARRIGHI et HSU (1') utilisant une dénaturation alcaline suivie d'une "renaturation" en solution saline, et supposées permettre la coloration de l'hétérochromatine constitutive juxtacentromérique, produisen des bandes appelées C.

Ainsi étudiées selon l'une ou l'autre des techniques de bandes R, G ou Q, les chromosomes montrent donc une alternanc de bandes qui est reproductible, identique de chromatide à chromatide pour un chromosome, d'homologue à homologue pour une paire chromosomique, mais rigoureusement spécifique de chaque paire chromosomique.

Aussi chaque paire chromosomique, par un marquage cytochimique, devient aisément identifiable par la séquence de bandes qui lui est propre et qui constitue alors un nouveau critère d'identification précis et sans équivoque des chromosomes. La Conférence de Paris précisa la séquence propre à chaque paire et le découpage du chromosome selon les bandes reçut une nomenclature standardisée. De plus furent alors apportées quelques modifications concernant la nomenclature des aberrations chromosomiques.

La nomenclature utilisée dans notre étude est celle proposée à PARIS.

B - ETUDE CYTOGENETIQUE DE LA FAMILLE D -

I - METHODES -

Des cultures de lymphocytes du sang périphérique ont été réalisées chez 8 membres de la famille D (Cf. arbre généalogique).

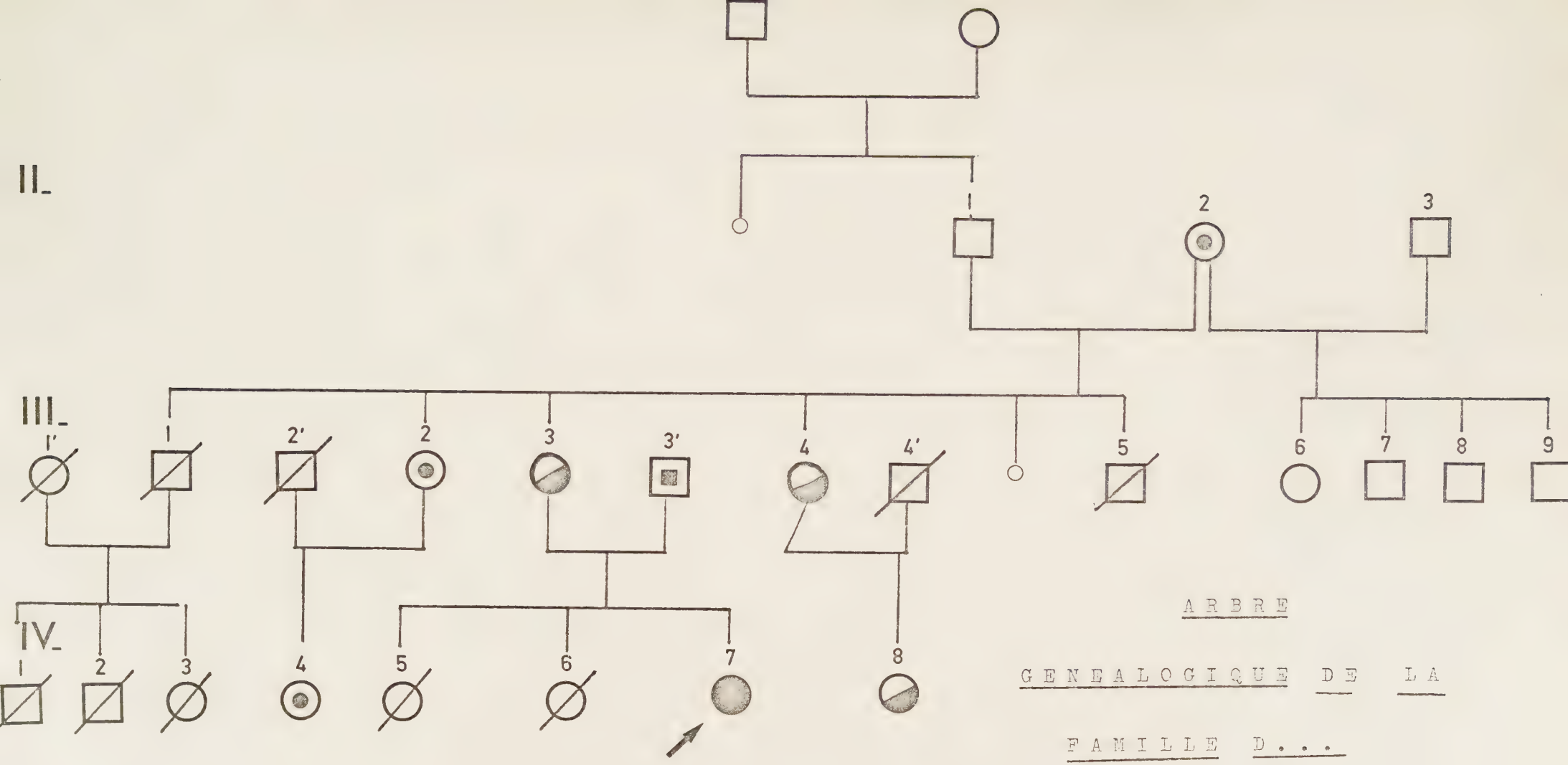
50 mitoses ont été étudiées pour Annick (sujet III-3), 30 pour Christelle (sujet IV-7), 16 pour les autres.

A côté de la coloration habituelle par le Giemsa ("Giemsa standard"), les techniques de marquage cytochimique employées ont été : la technique de dénaturation par la chaleur selon B. DUTRILLAUX (6'), la technique de marquage Trypsine-Giemsa selon une légère modification de la techniqu de M. SEABRIGHT (11') et la coloration de l'hétérochromatine selon A. CHANDLEY (4').

L'application de ces techniques à l'étude de chacun des sujets a été réalisée selon le tableau :

	Giemsa Standard	Chaleur	Trypsine Giemsa	Hétéro-chromatin
Lucienne E...(II-2)	+			
Annick D...(III-3)	+	+	+	+
J.Claude D..(III-3')	+			
Dominique E...(III-4)	+			
Christ. E...(IV-8)	+		+	
* Chantal M...(III-2)	+		+	
* Karine M...(IV-4)	+		+	
Propositus (IV-7)	+	+	+	+

* Examens réalisés par le DR BERGER (Lab. Cytogénétique - Centre de Recherche Néonatale Maternité Port-Royal - PARIS)
Autres examens réalisés par le DR. TURC C. Lab. Cytogénétique, Fac. Médecine DIJON.



ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE D. . .

: Caryotype non effectué

: Caryotype normal

: Translocation equilibrée

: Trisomie

O : Fausse-couche

II - RESULTATS -

1°) La proposante Christelle D... (sujet IV-7).

Les mitoses possèdent 46 chromosomes (fig. 2).

Cependant, après coloration au Giemsa Standard (fig.2a il apparait un chromosome de grande taille, de la taille de la paire n° 3 et métacentrique comme elle mais qui s'en distingue par la présence, sur l'un des bras, d'une constriction secondaire très nette (fig. 3 b). Par ailleurs il manque l'un des chromosomes du groupe C (précisément un chromosome n° 9 est non apparié).

On en déduit que le grand chromosome métacentrique est un chromosome dérivé d'un 9. Celui de ses bras qui porte la constriction secondaire est ainsi le bras long du 9, qui n'apparait pas modifié. Cette hypothèse est vérifiée par les images fournies par la coloration de l'hétérochromatine. En effet à côté des chromosomes de la paire n° 3, dont les bandes C sont très étroites, existe une métacentrique de la même taille, mais qui exhibe un très large bloc foncé hétérochromatique qui correspond au bloc caractéristique du chromosome n° 9 (fig. 2 b). Par contre, l'autre bras qui correspondrait au bras court du 9 porte un segment chromosomique surajouté.

Les techniques de dénaturation par la chaleur (fig. 2 a et par la trypsine (fig. 4b), si elles confirment que le chromosome remanié est bien un 9 et porte sur ses bras court un segment en excès, ne permettent pas de savoir à quel chromosome il appartient ; elles autorisent cependant les conclusions suivantes : le bras court du 9 remanié possède les segments caractéristiques du bras court du 9 normal jusqu'à la bande p 23, soit la presque totalité du bras court (fig. 4b).

2°) Les parents : Annick D... et J.Claude D... (sujets III-3 - III-3').

a) Le caryotype du père est normal : 46,XY

b) Le caryotype de la mère est à 46 chromosomes. Mais après coloration au Giemsa standard (fig. 3) on retrouve le grand métacentrique porteur d'une constriction secondaire (dont la réalité est là aussi prouvée par les bandes C)découvert chez Christelle. Et de plus, dans la série C est présent un

Figure 2

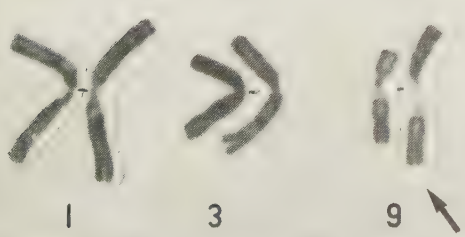
a. Caryotype de l'enfant Sujet IV.7
46, XX, der(9), t(7;9)(q31;p24)mat

Giemsa standard

Dénaturation thermique (bandes R)

b. Montage des paires 1, 3, 9

Giemsa standard



Coloration de l'hétérochromatine (bandes C)

Figure 3

Caryotype de la mère Sujet III.3

46, xx, t (7 ; 9) (q 31 ; p 24)

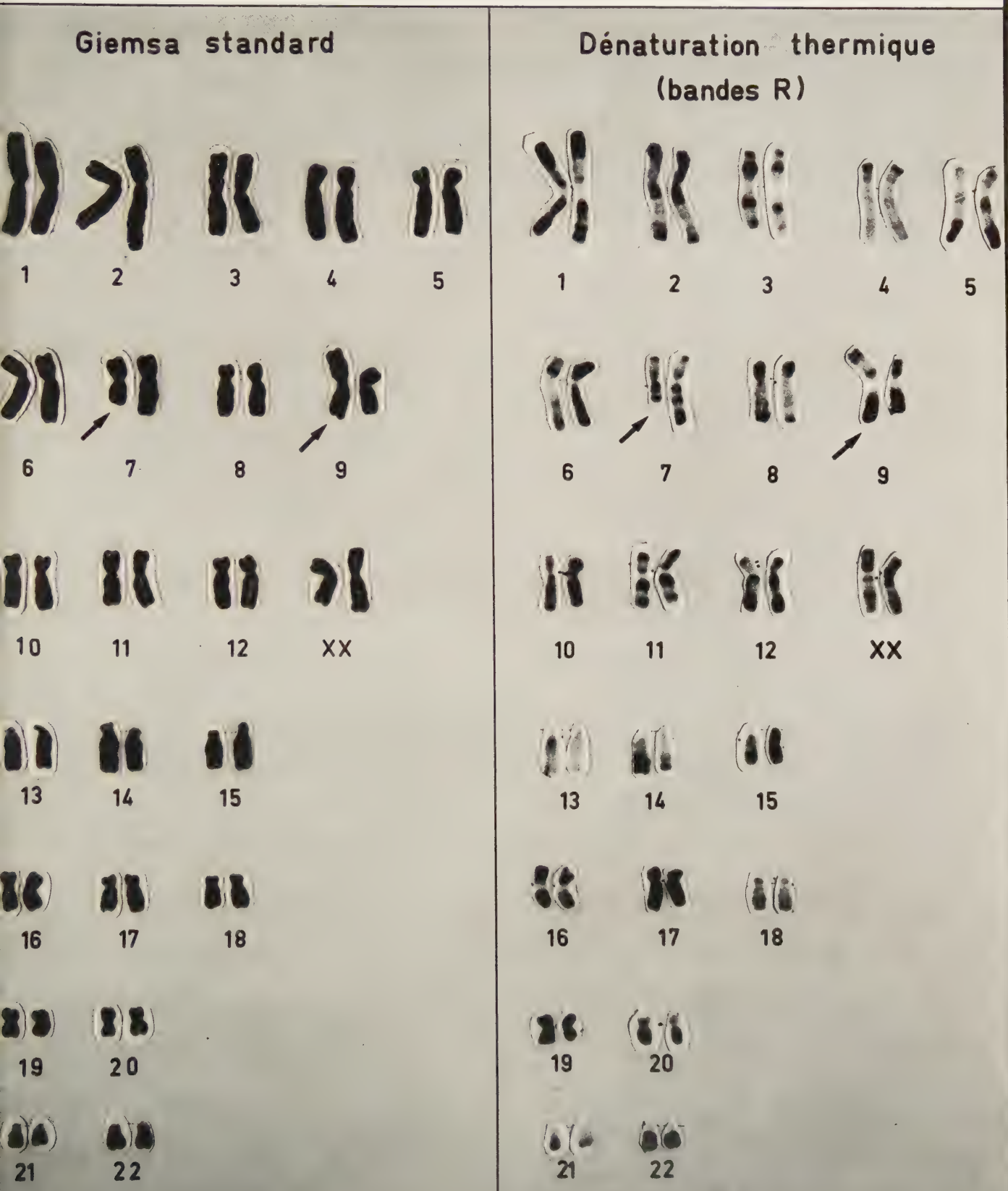
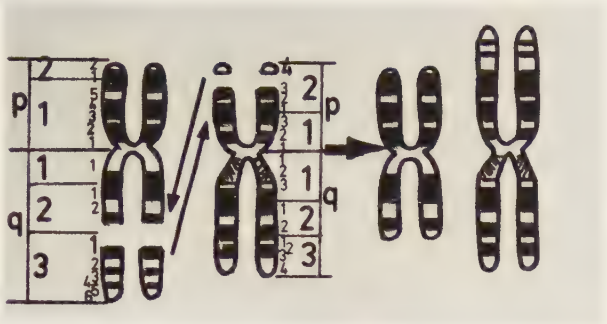


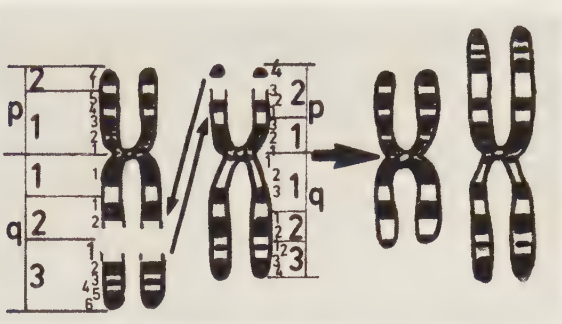
Figure 4

a. Schéma de la translocation équilibrée

t (7;9)(q31;p24)



7 9 7q- 9p+



7 9 7q- 9p+

BANDES G — BANDES R

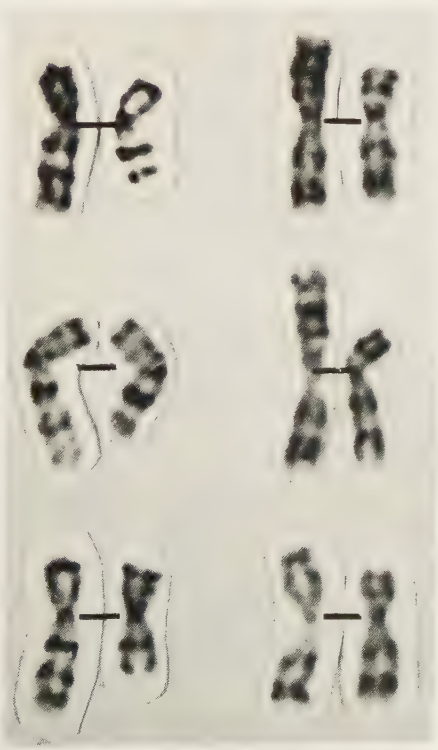
sujets

IV.7

III.3

III.4

IV.8



7 9

7 9

b. La translocation

familiale : t(7;9)(q31;p24)

petit métacentrique ; la longueur de l'un de ses bras correspondant à la longueur des bras courts des plus grands des C (6,7 ou X). L'autre de ses bras représenterait donc u bras long d'un C ayant subi une délétion.

Il apparait donc que le segment perdu par l'un des bra longs d'un C (6,7 ou X) a été transloqué sur le bras court du 9.

Les dénaturations R et G montrent qu'il s'agit d'un chromosome n° 7. Le bras court est normal, mais sur le bras long la séquence de bandes caractéristiques du bras long du 7 s'arrête au niveau de la bande q31 (sombre en bandes R, claire en bandes G) (fig. 4 a et b).

Le segment distal 7q3 a donc été transloqué sur le bra court du 9. On retrouve en effet sur le 9 remanié, à partir de l'interface p23 et p24 une séquence de bandes qui corres pond bien à la partie distale du 7. (fig. 4 a et b).

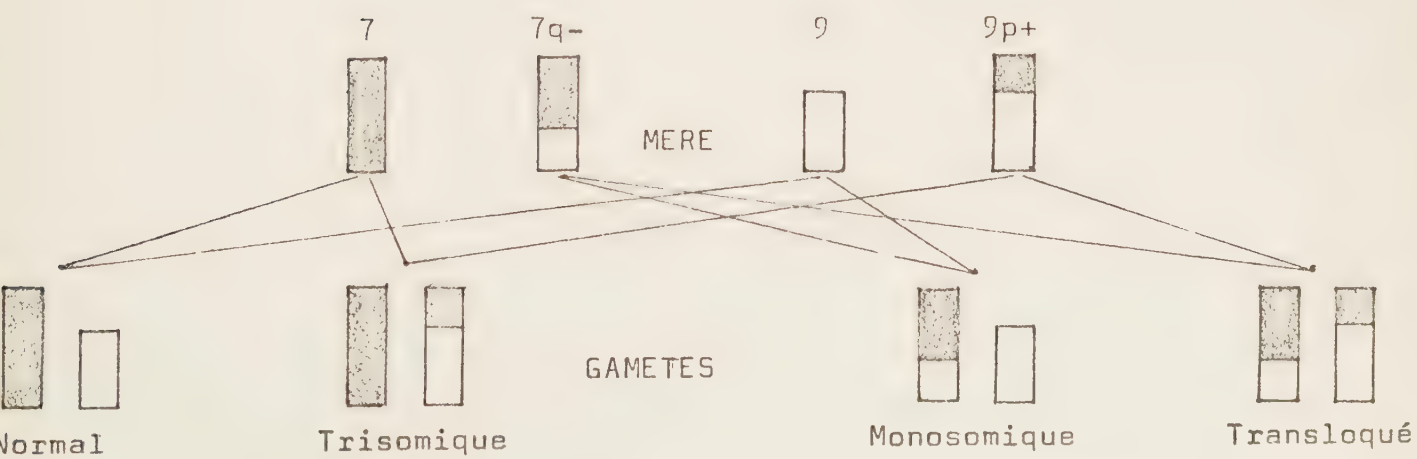
Il est vraisemblable que la translocation est récipro- que entre le 9 et le 7 et que le télomère du 9 (bande p24) a été à son tour transloqué sur le bras long du 7 (fig. 4 a et b).

Ainsi sur le chromosome 7 une cassure s'est produite au niveau de la bande 7q31, sur le chromosome 9 au niveau de la bande 9p24. Après échange des segments distaux, a été formée la translocation qui s'écrit : t(7 ; 9).(q31 ; p24).

Annick D... a donc une translocation équilibrée dont l caryotype s'écrit :

46, XX, t (7 ; 9) (q31 ; p24)

et donnera ainsi les 4 types de gamètes suivants :



Christelle a ainsi hérité du chromosome 9 transloqué maternel (chromosome der (9) mat), mais ayant reçu le 7 maternel normal, la translocation n'est plus chez elle équilibrée et Christelle est donc trisomique pour le segment distal du bras long du 7, soit les bandes 7q31 - 7qter. Son caryotype s'écrit :

46, XX, der (9), t (7 ; 9) (q31 ; p24) mat.

3°) Les collatéraux -

a) Le caryotype de la mère d'Annick (sujet II-2) est normal 46, XX.

b) Ceux de sa soeur Chantal (sujet III-2) et de sa fille Karine (sujet IV-4) sont également normaux, 46, XX.

c) Par contre la translocation équilibrée est retrouvée chez Dominique (sujet III-4), sa deuxième soeur, ainsi que chez sa fille Christelle B...(sujet IV-8).

d) le frère d'Annick (III-1) n'a pas voulu se prêter à l'examen cytogénétique.

Il s'agit donc d'une translocation familiale transmise probablement par le père (sujet II-1) mais dont la preuve ne peut être apportée puisqu'il est décédé. Il semble possible également d'envisager de remonter encore d'une génération quant à la transmission, car la mère de Monsieur D. aurait, selon l'interrogatoire de sa belle-fille, présentée un très grand nombre (non précisé) de fausses-couches précoces.

En conclusion, l'étude cytogénétique a montré l'existence d'une translocation familiale t (7 ; 9) (q31 ; p24) révélée à la 4ème génération par une trisomie partielle pour le bras long du 7, résultant d'une malségrégation méiotique maternelle.

D I S C U S S I O N

A - COMPARAISON AVEC LES AUTRES TRISOMIES PARTIELLES DU 7 DE LA LITTERATURE -

I - ANALYSE CYTOGENETIQUE -

Nous avons retrouvé dans la littérature 7 observations de trisomie partielle pour le bras long du 7. Six d'entre elles sont précisément identifiées par les techniques de marquage cytochimique. Ce sont, par ordre chronologique :

- LEJEUNE J. et coll., en 1968 (79) rapportent une trisomie partielle pour le bras long d'un C secondaire à une translocation familiale t (Cq- ; Cp+) et conservent dans l'azote liquide une souche cellulaire trisomique. Cette souche est réexaminée en 1972 par CARPENTIER S. et coll (20) qui appliquent les nouvelles techniques et précisent ainsi qu'il s'agissait d'une translocation t (7 ; 12) (q22 ; q24).
- ALFI O.S. et coll. en 1973 (3)
- GRACE E. et coll. en 1973 (47)
- VOGEL W. et coll. en 1973 (136)
- BASS HN. et coll. en 1973 (10)
- BERGER R. et coll. en 1974 (11)

La dernière observation, celle de NEWTON M. (96) rapportée en 1972 est écartée de la discussion en raison de l'imprécision du phénotype et de l'examen cytogénétique.

Nous résumons dans le tableau I, les résultats des examens cytogénétiques de chaque cas. (fig.5)

	Segment trisomique	Translocation parentale
LEJEUNE	7q22 - 7qter	Mère : 7 ; 12 (bras long)
ALFI	7q31 - 7qter	Père : 7 ; 14 (bras long)
GRACE	7q22 - 7q32	Mère : 7 ; 3 (bras long)
VOGEL	7q31 - 7qter	Mère : 7 ; 21 (bras court)
BASS	7q31 - 7qter	Père : 7 ; 21 (bras long)
BERGER	7q22 - 7q31	Mère : 7 ; 5 ; 17
PROPOSITUS	7q31 - 7qter	Mère : 7 ; 9 (bras court)

La comparaison de ces observations avec la nôtre nous amène à certaines remarques.

Ainsi dans tous les cas cités, la trisomie est secondaire à un remaniement chromosomique familial, d'origine maternelle dans 5 cas et paternelle dans 2 cas.

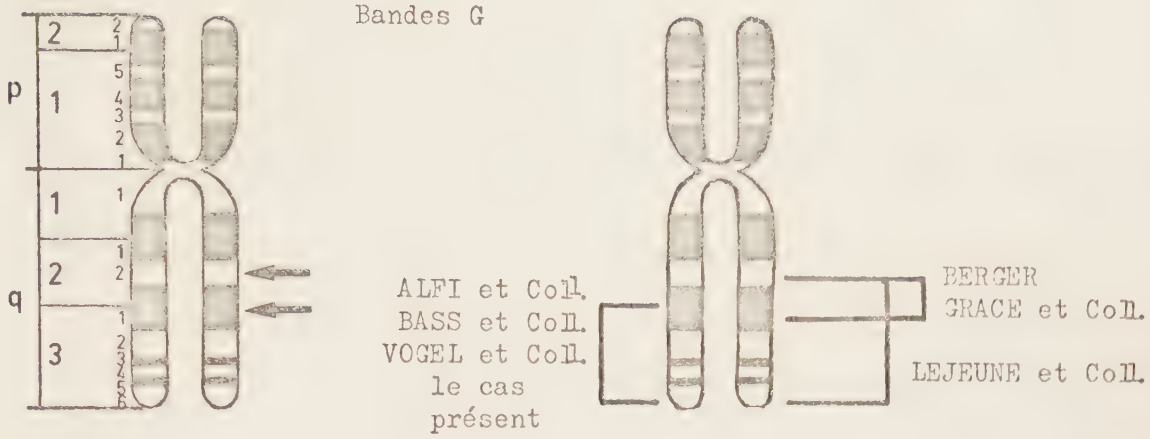
La délétion sur le bras long du 7 est :

- 5 fois terminale avec simple échange chromosomique lors de la translocation (79 - 20 - 3 - 136 - 10 - Notre cas).
- 1 fois intersticielle avec insertion du segment du 7 dans un autre chromosome (47)
- 1 fois il s'agit d'un remaniement complexe entre 3 chromosomes (11)

Sur le bras long du 7, les points de cassure se situent donc à 2 niveaux : 3 fois au niveau de la bande 7q22 (79 - 47 - 11), 4 fois au niveau de la bande 7q31 (3 - 136 - 10 - Notre cas), et sont responsables de la formation de 3 types de fragments :

- un fragment qui va de la bande 7q22 jusqu'au télomère
- un fragment qui va de la bande 7q31 jusqu'au télomère
- un fragment qui va de la bande 7q22 jusqu'à la bande 7q31

Figure 5 . Les trisomies 7 q partielles



a - les différents points de cassure

b - les segments 7 q trisomiques

Il en résulte trois types différents de segments translocués donc 3 types de trisomies :

- 1 fois une trisomie pour les bandes 7q22 - 7qte (79)
- 4 fois une trisomie pour les bandes 7q31 - 7qte (3 - 136 - 10 - Notre cas.)
- 2 fois une trisomie pour les bandes 7q22 - 7q31 (47 - 11).

II - ANALYSE CLINIQUE -

Toute anomalie chromosomique étant responsable d'un tableau clinique qui lui paraît propre, nous avons comparé, entre elles et avec notre observation, les cas de trisomie partielle pour le bras long du 7.

1°) Le syndrome commun -

Nous avons rassemblé dans le tableau II les différents éléments dysmorphiques décrits par les auteurs eux-mêmes, auxquels nous avons ajouté certains signes tirés de l'examen des documents photographiques accompagnant les publications.

L'examen de ce tableau montre que certains traits du phénotype sont présents pratiquement dans tous les cas. Ces caractères cliniques communs sont les suivants :

a) La dysmorphie -

- crâne
  - bosses frontales bilatérales et marquées
  - occiput proéminent
- yeux
  - fentes palpébrales horizontales et étroites
  - anomalies de motricité et des milieux à type de strabisme, cataracte, nystagmus, colobome.
  - sourcils peu fournis.
- nez
  - court avec narines en prise de courant
  - philtrum long, bombé et bien sculpté
- bouche
  - taille normale
  - lèvre supérieure mince, en aile d'oiseau
  - lèvre inférieure éversée et charnue
- micrognathisme
- oreilles
  - basses implantées
  - branche antérieure de l'hélix horizontale
  - anthélix saillant
- cheveux
  - fins
  - réalisant en avant des golfes frontaux
- cou
  - court
- OGE
  - normaux

TABLEAU II

SIGNES CLINIQUES DES CAS DE TRISOMIE PARTIELLE 7q

	LEJEUNE CARPENTIER	ALFI	GRACE
Ségment trisomique	7q22-7qter	7q31-7qter	7q22-7q32
Sexe	M	M	F
Durée gestation	- 4 semaines	N	N
Age de l'examen	Naissance	4 mois ½	10 mois
Poids de naissance	1790 g.	2012 g.	2800 g.
Age des parents - père	?	44 ans	30 ans
- mère	24 ans	39 ans	30 ans
Retard psycho-moteur		?	++
Retard staturo pondéral		+	0
Tonus	Hypo	Hyper	Hyper
Signes neurologiques			Clonús aux MI Diplégie modéré
CRANE			
P. crânien	32 cm	41 cm (-2dS)	46 cm
Bosses frontales	Front haut	+	+
Occiput proéminent	+	+	+
Dépression temporale	+	+	+
Fontanelle large	?	+	?
VISAGE : forme	triangulaire	triangulaire	triangulaire
YEUX			
- Hypertélorisme	+	?	+
- Epicanthus	0	?	+
- Fentes palpébrales			
.Horizontales	+	+	+
.Etroites	+	+	+
.En amande			+
-Anomalies oculaires		yeux proéminents	strab. nystag.
-Sourcils peu fournis	+	+	+
NEZ			
- Ensellure	+	0	+ ou -
- petit, épaté	+	+	+
- Narines en prise de courant	0	+	+
BOUCHE			
- Philtrum..sculpté	+	+	+
.long, bombé	+	+	+
- Lèvre supérieure			
.Mince	+	+	+
.Arc de Cupidon	marqué	marqué	marqué
.En aile d'oiseau	+	+	+
- Lèvre inférieure éversée et charnue	+	?	+

VOGEL	BASS	BERGER	Propositus
7q31-7qter	7q31-7qter	7q22-7q32	7q31-7qter
F	F	M	F
+ 3 semaines	M	M	M
?	18 mois	13 mois	7 mois
2460 g.	1928 g.	3650 g.	3800 g.
24 ans	31 ans	38 ans	28 ans
21 ans	27 ans	33 ans	23 ans
?	+++	++	+++
?	+	0	+
N	?	Hypo	Hyper Synd. pyramidal bilatéral
	45 cm	46 cm	43 cm
	+	+	+
	+		+
0	?	0	+
+		?	+
rectangulaire	triangulaire		rectangulaire
+	?	+	0
à droite	?	+	0
+	+		+
+	+	+	+
+			+
Colobome	Cataracte bilat.	Strabisme	Strabisme
+	+		+
+	0	0	0
+	+		+
+	+ ou -		+
?	?		+
+	+		+
0	+		+
marqué	marqué		marqué
+	+		+
+	+	épaisse	+

	LEJEUNE CARPENTIER	ALFI	GRACE
BOUCHE			
- Horizontale	+	+	+
- Large	+	-	-
- Fente palatine	+	+	?
- Macroglossie	+	?	?
Micro-rétrognathisme	+	+	micro
OREILLES			
- Implantation basse	+	+	+
- Oblique	+	+	+
- Taille	Petite	Petite	Grande
- Forme		en entonnoir	Arrondie
- Racine hélix horiz.	+	+	+
- Hélix ourlée	N	en dehors	N
- Anthélix saillant	+	?	+
- Crux cymbae	+	?	+
- Lobe petit, adhérent	0	+	+
- Tragus petit	+	?	+
CHEVEUX			
- Abondants	+	0	N
- Fins	+	+	+
- Golfes frontaux	-	+	+
COU court	+	+	+
MAINS			
- PPT	+	?	?
- Doigts		hyperconvexes	I bas implantés
- Dermatoglyphes		Triradius en t T aux 10 doigts	3 BR
ANOMALIES SQUELETTIQUES		Diastasis de la symph. pubienne	
ANOMALIES VISCERALES	- Gros rein G - Colon D paramédian - Cryptorchidie	- CIV - Hépatomégalie - Vaisseau sous-clavier D aberrant	- Dilatation ventriculaire modérée

VOGEL	BASS	BERGER	Propositus
+	+	?	+
-	-	?	+
+	?	0	+
+	?	+	?
+	+	prognathisme	+
+	+	0	+ ou -
N	+	N	N
N	N	N	petite
?	rectangulaire	N	arrondie
+	+	N	+
N	N	N	martelée
?	+	0	+
0	0	0	+
?	+	N	+
?	N	N	+
+	-	N	-
+	+	?	+
+	+	+	+
+	+	+ et palmé	+
+	?	0	à Droite
0	0	P1 du Ve courtes	0
	Triradius en t 8 BC. 2 T	10 BC	Triradius en t
Agénésie 12e paire costale	- dysplasie hanche G - cyphoscoliose - hémivertèbres 11e et 12e dorsales		- Agénésie 12e paire costale - Verticalisation étage antérieur base du crâne
	- Sténose pulmonaire		- Canal artériel CIA - Hydronéphrose bilatérale - Dilatation ventriculaire bilatérale - Atrophie cérébrale - Agénésie du corps calleux

b) Anomalies viscérales et squelettiques -

Fréquentes le plus souvent cardiaques, rénales ou cérébrales.

c) Anomalies du développement physique et psycho-moteur -

- Troubles du tonus à type d'hyper ou d'hypotonie parfois associés à des signes neurologiques de type pyramidaux.
- Retard psycho-moteur important.

Nous donnons dans le tableau III la fréquence de chaque signe caractéristique.

TABLEAU III

SIGNES CLINIQUES	FREQUENCE (sur 7)
Bosses frontales	6
Occiput proéminent	5
Fentes palpébrales horizontales et étroites	7
Anomalies oculaires	5
Sourcils peu fournis	6
Nez petit	6
Narines en prise de courant	5
Philtrum long, bombé, bien sculpté	4
Lèvre supérieure mince en aile d'oiseau	6
Arc de Cupidon marqué	6
Lèvre inférieure éversée et charnue	6
Micrognathisme	6
Oreilles basses implantées	5
Branche antérieure de l'hélix horizontale	6
Anthélix saillant	5
Cheveux fins, en golfes frontaux	6
Cou court	7
OGE normaux	6
Anomalies - cardiaques	3
- rénales	2
- cérébrales	2
Trouble du tonus - hypo	2
- hyper	3
Retard psycho-moteur	3

2°) Les 2 formes cliniques -

L'étude cytogénétique des 7 observations a montré, nous l'avons vu plus haut, que ces cas se répartissaient en 3 groupes définis par le segment trisomique en cause.

Nous rapportons dans le tableau IV les signes cliniques envisagés sous cet aspect.

L'analyse de ce tableau nous permet, avec BERGER, de faire ressortir 2 formes cliniques qui, outre les signes du syndrome commun, en possèdent certains autres propres à chacune qui les différencient.

a) Ainsi les enfants trisomiques pour les bandes 7q31 - 7qter présentent les particularités suivantes :

- enfant de petit poids de naissance
- hypotrophie staturo-pondérale nette
- retard psychomoteur important
- macrocéphalie avec fontanelle large
- jamais d'hypertélorisme, ni d'épicanthus
- présence d'une fente palatine
- micro et rétrognathisme
- oreilles petites avec un lobe petit et adhérent sans crux cymbae.
- cheveux peu abondants
- pli palmaire transverse fréquent
- anomalies squelettiques en particulier au niveau des 11e et 12e vertèbres et côtes dorsales à type de dysgénésie ou agénésie.
- anomalies cardio-vasculaires fréquentes.

b) Les enfants trisomiques pour les bandes 7q22 - 7q31 présentent quant à eux les caractères suivants :

- Poids de naissance normal
- pas d'hypotrophie staturo-pondérale
- retard psycho-moteur moins important et s'accompagnant de troubles du tonus
- hypertélorisme et épicanthus
- pas de fente palatine
- micro sans rétrognathisme
- oreilles de taille normale avec crux cymbae
- cheveux abondants

TABLEAU N° IV

SIGNES CLINIQUES SELON LE SEGMENT TRISOMIQUE

	7q31 - 7qter		7q22 - 7q32		7q22 - 7qter
	3 F - 1 M		1 F - 1 M		1 M
ATION	N	3/4	N		Préma
RD PSYCHO-MOTEUR	+		+		+
RD STATURO PONDERAL	+	3/4	N		+
BLES DU TONUS	+	2/4	+		+
ROME PYRAMIDAL		1/4	1/2		0
CRANE					
ROCEPHALIE	+		N		+
ES FRONTALES	+	3/4	+		+
PUT PROEMINENT	+	3/4	+	1/2	+
RESSION TEMPORALE	+	2/4		1/2	+
ANELLE LARGE	+	3/4	N		?
YEUX					
ERTELORISME	0	1/4	+		+
CANTHUS	0	1/4	+		0
ES PALPEBRALES .Horizontales	+		+		+
.Etroites	+		+		+
ALIES OCULAIRES	+	3/4	+		0
CILS PEU FOURNIS	+		0	1/2	+
NEZ					
ELLURE	0	1/4	0		+
T ET DROIT	+		0	1/2	+
NES EN PRISE DE COURANT	+	3/4	+		0
BOUCHE					
LTRUM SCULPTE LONG BOMBE	+	2 ?	0	1/2	+
RE SUPERIEUREMINCE	+	3/4	+		+
DE CUPIDON MARQUE	+		+		+
RE SUP. EN AILE D'OISEAU	+		0	1/2 1 ?	+
RE INF. EVERSEE CHARNUE	+	3/4	+		+
CHE HORIZONTALE LARGE	+		0		+
TE PALATINE	+	3/4	0		+
ROGLOSSIE		3 ?		1/2	+
MENTON					
RO + RETRO	+				+
RO SANS RETRO			+		
OREILLES					
ES IMPLANTEES	+		0	1/2	+
OBLIQUE		2/4	0	1/2	+
TE	+	3/4	0		+
NE HELIX HORIZONTALE	+		0	1/2	+
X OURLEE	+	3/4	0	1/2	+
HELIX SAILLANT	+	2/4 2 ?	0	1/2	+
CYMBAE	0			1/2	+
US PETIT	+	3/4 2 ?	0	1/2	+
PETIT ET ADHERENT	+	3/4	0	1/2	0
CHEVEUX					
ABONDANTS	+	3/4	0		0
	+		0	1/2 1 ?	+
ES FRONTAUX	+		+		+
COURT	+		+		+
MAINS					
	+	2/4	0		+
ALIES DES DOIGTS	0	1/4	+		0
ANOMALIES VISCERALES					
NORMAUX	+		+		+
ALIES SQUELETTIQUES .GLOBALES	+		0		0
.VERTEBRO-COSTALES	+	3/4	0		0
ALIES CARDIO-VASCULAIRES	+	3/4	0		0

- absence de pli palmaire transverse mais anomali de forme ou l'implantation des doigts
- pas d'anomalie squelettique en particulier vertébro-costales
- pas d'anomalie cardiaque.

Ces constatations sont résumées dans le tableau V.

En ce qui concerne le cas de CARPENTIER, trisomique pour les bandes 7q22 - 7qter, nous pouvions imaginer que le syndrome malformatif en résultant serait la somme des 2 syndromes individualisés. Il se rapproche en fait du syndrome 7q31 - 7qter.

3°) Les cas non identifiés par les bandes -

Le syndrome de trisomie partielle pour le bras long du 7 étant défini, nous avons essayé de retrouver dans la littérature mondiale des cas semblables sur le plan clinique et dûs à une trisomie pour tout ou partie d'un chromosome du groupe C, sans précision supplémentaire en l'absence de technique moderne d'identification.

L'étude des cas de trisomies C totales n'a pas mis en évidence de tableau polymalformatif évoquant, compte tenu de nos conclusions, une trisomie 7. Cette constatation semble se confirmer par le fait qu'il n'existe actuellement aucune publication concernant une trisomie 7 totale authentifiée, autre que celles découvertes par l'étude cytogénétique systématique de produits d'avortements (40 - 55 - 71).

Nous avons ensuite envisagé l'étude d'observations rapportant des cas de trisomies partielles d'un bras long d'un chromosome du groupe C. Le tableau VI résume l'analyse de ces observations.

Aucun de ces cas, ne semble se rapprocher de notre description.

4°) La monosomie partielle du bras long du 7 -

Nous avons retrouvé dans la littérature un cas de monosomie partielle pour la bande q31 - qter du chromosome n° 7 (SHOKEIR MHK et coll. 1973) et nous nous sommes attachés à voir si le syndrome dysmorphique décrit correspondait au contretype, selon LEJEUNE, de la trisomie. Sans reprendre le détail de l'observation, un certain nombre de constatations

TABLEAU V

LES DEUX SYNDROMES SELON LE SEGMENT TRISOMIQUE EN CAUSE

	SEGMENT 7q31 - 7qter		SEGMENT 7q22 - 7q31	
Poids de naissance petit	+	(3/4)	-	(0/2)
Hypotrophie staturo-pondérale	+	(3/4)	-	(0/2)
Retard psycho-moteur	++	(2/4)	+	(2/2)
Macrocéphalie	+	(3/4)	-	(0/2)
Fontanelle large	+	(3/4)	-	(0/2)
Hypertélorisme	-	(1/4)	+	(2/2)
Epicanthus	-	(0/4)	+	(2/2)
Fente palatine	+	(3/4)	-	(0/2)
Macroglossie	parfois		parfois	
Micro ou rétrognathisme	Micro-rétro	(4/4)	Micro	(1/2)
Oreilles petites	+	(2/4)	-	(0/2)
Lobe petit et adhérent	+	(3/4)	-	(1/2)
Crux cymbae	-	(1/4)	+	(1/2)
Cheveux peu abondants	+	(3/4)	-	(0/2)
Pli palmaire unique	+	(2/4)	-	(0/2)
Anomalies des doigts	-	(1/4)	+	(2/2)
Anomalies squelettiques	+	(3/4)	-	(0/2)
Anomalies cardio-vasculaires	+	(3/4)	-	(0/2)

TABLEAU VI

	RHODE	DE GROUCHY	GRAY	LEJEUNE	PUNNETT	BUHLER	DE GROUCHY	JENSEN	BARGMAN	MIKKELSEN	LINDSTEN
Sexe	F	M	M	F	M	M	M	M	F	F	F
Terme	N	36	37	N	N	N	41	N	N	N	N
Poids de naissance	2,6	2,4	1,6		3,8	2,2	1,5	3	2,3	2,5	2,5
Retard staturo-pondéral	+	+	+				+				+
Retard psychomoteur	+	+		+	+	+			+	+	+
Bosses frontales										+	
Occiput proéminent									-	+	-
Hypertélorisme		+	+	+			+		+		
Epicanthus					+	+	+		+		
Fentes palpébrales étroites				+	+	+			+		
Anomalies oculaires	+	+			+	+			+	+	
Nez court									+	+	
Oreilles basses	+	+	+		+	+	+	+		+	
Oreilles dysplasiques	+		+	+	+	+	+		+	+	
Philtrum long, bombé, sculpté										+	
Lèvre inférieure éversée		+							+	+	
Macroglossie	+								+		
Fente palatine			+			+	+	+			+
Micro-rétrognathisme	+	+				+	+		+		+
Cou court										+	+
Pli palmaire unique	+			+			+				
Anomalies cardiaques		+	+		+	+		+		+	+
Agénésie 11e et 12e segments vertébro-dorsal							+				

sont à souligner malgré la différence d'âge existant entre les deux cas, puisqu'il est question ici d'une jeune fille de 22 ans : les yeux sont proéminents avec des fentes palpébrales larges, arrondies, le nez est grand, en bec avec des orifices narinaires orientés vers le bas, la bouche est normale, le menton est très développé et pointu, les oreille sont grandes et triangulaires. Ces éléments du phénotype s'opposent de façon rigoureuse à ceux dûs à la trisomie et semblent ainsi confirmer certaines caractéristiques du syndrome de trisomie partielle du bras long du 7. D'autres signes sont communs à la trisomie et à la monosomie (débilit mentale, hypotrophie staturo-pondérale, hydronéphrose, etc.. Il s'agit en fait de déficits habituellement retrouvés au cours des anomalies chromosomiques ou bien, selon LEJEUNE, elles seraient le fait qu'un même caractère morphologique peut résulter d'un dosage génétique excessif ou défaillant. On pourrait de la même façon expliquer les troubles neurologiques évoquant un syndrome pyramidal présent dans la trisomie et la monosomie.

B - LA PATHOLOGIE DU CHROMOSOME 7 -

Les nouvelles techniques d'identification des chromosome permettent, par la précision de l'analyse cytogénétique, d'envisager une pathologie propre à chaque chromosome.

En ce qui concerne la pathologie liée aux aberrations de nombre ou de structure du 7 nous pouvons dégager deux aspects les anomalies d'origine congénitale d'une part, et les anomalies acquises d'autre part.

I - LES ABERRATIONS CONGENITALES DU 7 -

On décèle une anomalie chromosomique pour 200 naissances vivantes, l'une des plus fréquentes étant la trisomie 21 qui en représentent 1/3 environ. Il est difficile de faire la part de la pathologie liée au chromosome 7, mais nous avons essayé de la situer par rapport aux autres chromosomes du groupe C. Ainsi nous avons répertorié les anomalies mises en évidence par les techniques d'identification concernant les chromosomes du groupe C et quelque soit le type de cette anomalie (trisomie totale, partielle, monosomie, mosaïque, etc..). Au total, nous avons retrouvé 124 observations qui se répartissent pour chaque chromosome de la façon suivante :

- chromosome 6 : 15 fois
- " 7 : 18 fois
- " 8 : 19 fois
- " 9 : 26 fois
- " 10 : 13 fois
- " 11 : 20 fois
- " 12 : 13 fois

La fréquence des anomalies du chromosome 7 ne semble donc pas offrir de particularité par rapport aux autres chromosomes. Il n'en est pas de même si l'on considère le type de l'anomalie en cause et deux faits apparaissent.

Tout d'abord, à notre connaissance il n'a jamais été décrit de trisomie 7 totale viable, et même au cours des études cytogénétiques systématiques de produits d'avortements, une seule a été dépistée chez un oeuf de 11 semaines (MAC CREANOR). La trisomie totale apparaît donc précocément léthale, entraînant un simple retard de règle et passant ainsi inaperçue.

Ensuite, si l'on considère les 18 anomalies concernant un 7, selon qu'elles touchent le bras long ou le bras court, il ressort que :

- 5 fois il s'agit du bras court
- 12 fois il s'agit du bras long
- la dernière réalise un chromosome en anneau.

Aussi le bras long paraît-il deux fois plus souvent en cause lors des "accrochages" se produisant à la méiose. Ceci est en accord avec les études pratiquées par SAN ROMAN et coll. sur les cassures chromosomiques radio-induites. En effet, ceux-ci observent que sur 19 cassures du chromosom 7, 7 ont lieu sur le bras court et 12 sur le bras long.

Par ailleurs, parmi les 12 fois ou le remaniement du 7 a lieu sur le bras long

- 8 fois il s'agit d'une trisomie partielle
- 2 fois une translocation équilibrée
- 1 fois une délétion
- 1 fois une insertion

et si l'on envisage les niveaux de cassure on obtient les résultats suivants :

- 8 trisomies partielles dont
  - .2 pour le segment 7q22 - 7q31
  - .1 pour le segment 7q22 - 7qter
  - .4 pour le segment 7q31 - 7qter
  - .1 dont le segment en cause n'est pas précisé.
- 1 insertion au niveau 7q31
- 1 délétion du segment 7q31 - 7qter

Deux niveaux de cassures préférentiels apparaîssent, l'un sur la bande 7q22 l'autre sur la bande 7q31, montrant ainsi qu'il existe deux zones de fragilité particulière sur le bras long du 7. Ces résultats sont également confirmés par SAN ROMAN et coll. au cours de leurs travaux sur les cassures chromosomiques radio-induites : 12 fois le remaniement du chromosome 7 intéresse le bras long dont 3 dans la région moyenne et 8 dans la région télomérique.

Pour nous résumer, les aberrations congénitales du chromosome 7 présentent certaines caractéristiques :

1 - La trisomie totale semble très léthale entraînant ainsi des fausses couches dont la précocité rend difficile sa mise en évidence

2 - 2 fois sur 3 le remaniement observé intéresse le bras long.

3 - 2 niveaux de cassure préférentiels existent sur ce bras long : l'un au niveau de la bande 7q22, l'autre au niveau de la bande 7q31.

II - LES ANOMALIES ACQUISES DU 7 -

Depuis quelques années, des études cytogénétiques sont pratiquées sur des lignées cellulaires provenant de désordres tumoraux en particulier sanguins.

La fréquence des anomalies des chromosomes 9 et 10 rencontrées au cours des désordres sanguins dans les cellules de moelle osseuse, semble désormais bien établie. A l'heure actuelle, différents travaux montrent que des anomalies du chromosome 7 sont elles aussi retrouvées assez fréquemment. Ainsi plusieurs monosomies partielles ou totale du 7 sont décrites au cours de syndromes myéloprolifératifs et tout particulièrement des polyglobulies, au cours de pancytopénie et d'anémie mégaloblastique. Une délétion du bras long du 7 a également été découverte dans une lignée lymphocytaire déviée d'un lymphome de BURKITT.

III - CARTE CHROMOSOMIQUE DU 7 -

Il n'est pas possible de dire que tout ou partie d'un chromosome donné détermine à lui seul le développement phénotypique d'un organe donné.

Cependant, selon l'étude comparative des signes en type et contretype, le chromosome 7 semble intervenir sur le développement morphologique de la région oculaire, nasale et de la mandibule, sur le développement staturo-pondéral et sur la maturation neurologique.

Par contre, le rôle d'un chromosome donné dans la synthèse des protéines enzymatiques ou des antigènes peut être affirmé de façon plus précise grâce aux études génétiques familiales ou plus récemment grâce aux techniques d'hybridation cellulaire interspécifique (RUDDLE et coll.).

Ainsi, les loci de mannose phosphate isomérase (MPI), de pyruvate-kinase 3 leucocytaire (PK3) et d'hexosaminidase C, de même que le locus du groupe KIDD (Jk) seraient situés sur le bras long du chromosome 7.

C O N C L U S I O N

Chez une enfant polymalformée et débile mentale a été découverte une trisomie partielle pour le bras long du chromosome 7. Les techniques modernes d'identification des chromosomes (techniques R, G et C définies par la conférence de PARIS - 1971 -) ont défini avec précision le segment trisomique en cause et montré que cette anomalie résultait d'une translocation familiale équilibrée (t (7 ; 9)(q31 ;p24

L'étude de la littérature mondiale fait état de six observations de trisomie partielle du bras long d'un 7. La comparaison des signes cliniques décrits dans ces différentes observations nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

1° - Nous pouvons individualiser un syndrome de trisomi partielle pour le bras long du 7, défini par :

- des bosses frontales bilatérales et un occiput proéminent
- des fentes palpébrales horizontales et étroites, des anomalies oculaires de motricité ou des milieux et des sourcils peu fournis.
- un nez court avec des narines en prise de courant et un philtrum long, bombé et bien sculpté.
- la lèvre supérieure mince en aile d'oiseau, la lèvre inférieure éversée et charnue.
- un micrognathisme
- des oreilles basses implantées dont la racine antérieure de l'hélix est horizontale et l'anthélix saillant.

- des cheveux fins réalisant des golfes frontaux en avant.
- un cou court.
- des anomalies viscérales surtout cardiaques.
- des troubles du tonus avec parfois signes neurologiques et un retard psychomoteur.

2° - En rapport avec l'étude cytogénétique de chaque cas qui a montré qu'il n'existait que deux points de cassure sur le bras long du 7, deux formes cliniques de ce syndrome en sont la conséquence.

a - La première forme concerne la trisomie pour le segment 7q3 (4 observations) à laquelle s'apparente la trisomie pour les bandes 7q22 - 7qter (1 observation) dont les caractéristiques cliniques sont les suivantes :

- petit poids de naissance
- hypotrophie staturo-pondérale
- retard psychomoteur important
- macrocéphalie avec fontanelle large
- jamais d'hypertélorisme ni d'épicanthus
- fente palatine
- micro et rétrognathisme
- oreilles petites avec un lobe petit et adhérent sans crux cymbae.
- cheveux peu abondants.
- pli palmaire transverse
- anomalies squelettiques du 11e et 12e segment vertébro-dorsal.
- malformations cardiaques.

b - La deuxième forme concerne les trisomies pour les bandes 7q22 et 7q31 (2 observations) dont les caractéristiques cliniques sont les suivantes :

- poids de naissance normal
- pas d'hypotrophie staturo-pondérale
- retard psychomoteur modéré
- hypertélorisme et épicanthus
- pas de fente palatine
- micro-sans rétrognathisme
- oreilles de taille normale avec crux cymbae
- cheveux abondants
- absence de pli palmaire transverse
- pas d'anomalie squelettique ou cardiaque

Confirmant les différents éléments du syndrome de trisomie 7q, certains signes sont observés en contretype dans un cas de monosomie partielle du bras long du 7 pour le bandes 7q31 - 7qter.

Nous avons retrouvé dans la littérature mondiale, onze observations de trisomies partielles pour le bras long d'un C publiées avant la mise au point des techniques de bandes. Aucune ne présente de tableau clinique suggérant qu'il s'agissait d'une trisomie partielle 7q.

Par ailleurs, l'analyse des observations mettant en cause le chromosome 7 au cours des anomalies congénitales, appuyée par les études de cassures chromosomiques, radio induites, permet de déduire certaines particularités :

1 - La trisomie totale est très léthale

2 - Le remaniement chromosomique intéresse 2 fois sur 3 le bras long

3 - Il existe sur le bras long, deux niveaux de fragilité préférentiels : la bande 7q22 et la bande 7q31.

Enfin, des remaniements du chromosome 7 sont fréquemment retrouvés lors de désordres hématologiques divers, particulièrement au cours des syndromes myéloprolifératifs.

Le Président de la Thèse :
Pr M. ALISON

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 6 Décembre 1974

Le Doyen

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALFI O.S. et coll.
Deletion of the short arm of chromosome 9 (46, 9p-) : a new deletion syndrome
Ann. Genet. 1973 , 16, n° 1 , 17-22

2 - ALFI O.S. et coll.
Possible trisomy in chromosome group 6-12 in a mentally retarded patient.
Lancet 1963, 1, 700

3 - ALFI O.S. et coll.
Partial trisomy of the long arm of chromosome n° 7
J. Med. Genet. 1973, 10, 187-9

4 - ATKINS L. et coll.
Two cases with a C group ring autosome
Ann. Hum. Genet. 1966, 30, 1-6

5 - ATKINS L. et coll.
Trisomy 8
J. Ped. 1974, 84, 302-3

6 - BACCICHETTI C. , TENCONI R.
A new case of trisomy for the short arm of n° 9 chromosome
J. Med. Genet. ,vol. 10, 296

7 - BAHEUX-MORLIER G. et coll.
Observation familiale de translocation t (3q- ; 12q+)
Ann. Genet. 1973, 16, n°2, 131-4

8 - BARGMAN G.J. et coll.
A 46, XX, t (Cp+ ; Cq-) translocation in a girl with multiple congenital anomalies and in her phenotypically normal father 46, XY, t (Cp+ ; Cq-)
J. Med. Genet. 1970, 7, 77-80

9 - BARGMAN G. et coll.
Trisomy C mosaicism in a seven month old girl
Humangenetik 1967, 4,13

10 - BASS H.N. et coll.
Two different chromosome abnormalities resulting from a translocation carrier father
J. Ped. 1973, 83, n° 6, 1034-38

11 - BERGER R. et coll.
Les trisomies partielles du bras long du chromosome 7
Nouv. Presse méd., 1974, 3, 1801-1804

12 - BERGER R.
Trisomy C
Nouv. Presse méd., 1972, 1, 951-2

13 - BIJLSMA J.B. et coll.
C8 trisomy mosaicism syndrome
Helv. paediat. Acta, 1972, 27, 281-298

14 - BISHUN P.
Normal trisomy C mosaicism in the mother of a mongoloïd child
Acta paediat. scand. 1968, 57,243

15 - BORGAONKAR D.S. et coll.
Identification of a C6 - G21 translocation chromosome by the Q. M. and giemsa banding techniques in a patien with Down's syndrome with possible assignement of Gm locus
Clin. Genet. 1973, 4, 53-57

16 - BREG W.R. et coll.
Translocation chromosomes identified by quinacrine flu rescence patterns
Excerpta Médica nº 233, 1971, 34

17 - BUTLER L.J. et coll.
Transmission of a translocation t (Cp+ ; Dq-) through three generations. Including an example of probable trisomy for the short arm of the C group chromosome 9
Ann. Genet. 1969, 12, nº 1, 15-28

18 - CANTU J.M. et coll.
Trisomie C : un nouveau syndrome
Ann. Genet. 1971, 14, nº 3, 177

19 - CANTU J.M. et coll.
Aneusomie de recombinaison : a possible explanation for a t (Cp+ ; Cq-) in a normal male and his dysmorphic daughter
Ann. Genet. 1972, 15, nº 1, 55

20 - CARPENTIER S. et coll.
Trisomie partielle 7q par translocation familiale t (7 ; 12) (q22 ; q24)
Ann. Genet. 1972, 15, nº 4, 283-6

21 - CASPERSON T. et coll.
Four patients with trisomy 8 identified by the fluorescence and giemsa banding techniques
J. Med. Genet. 1972, 9, 1

22 - CHANDLEY A.C. et coll.
Translocation heterozygosity and associated subfertility in man
Cytogenetics 1972, 11, 516-33

23 - COHEN M.M. et coll.
Two human X - Autosome translocations identified by autoradiography and fluorescence
Am. J. Hum. Genet. 1972, 24, 583

24 - CROCE M.
Concordant segregation of the expression of SV 40 T antigen and human chromosome 7 in mouse human hybrid subclones
J. Exp. Med. 1974, 139, 1350-3

25 - DEL AMO A. et coll.
46, XY, t (3p- ; 9q+) with mental deficiency and congenital malformations.
Genetica Iberica 1971, 23, 127-44

26 - DEL AMO A. et coll.
Familial translocation t(3q+ ; 8q-) studied by banding with giemsa staining
Humangenetik 1972, 15, nº 1, 14

27 - DEMINATTI M. et coll.
Une observation de cassure d'un chromosome C
Ann. Genet. 1971, 14, n° 3, 235

28 - DUTRILLAUX B. et coll.
Pericentric inversion, inv (10) in a mother and aneusomy by recombination inv (10), rec (10) in her son.
Cytogenet. Cell. Genet. 1973, 12, 245-53

29 - EBBIN A.J. et coll.
Prenatal diagnosis of an inherited translocation between chromosomes n° 9 and 18.
J. Med. Genet. 1973, 10, 65-9

30 - ENDO A. et coll.
A case of tertiary trisomy du to C-C translocation in the mother.
Jap. J. hum. Genet. 1972, 17, 44-9

31 - ERIKSON B. et coll.
Unusual chromosomal mosaic 46, XX/46, XX, Cp+ in a girl with multiple malformations.
Ann. Genet. 1968, 11, 1, 6

32 - EYS I. et coll.
C autosomal trisomy with mosaicism : a new syndrome
Pediatrics 1970, 45, 665

33 - FALK R.E. et coll.
Partial trisomy of chromosome 11 : a case report
Am. J. Ment. Defic. 1973, 77, 383-8

34 - FEINGOLD H., ATKINS L.
A case of trisomy 9
J. Med. Genet.1973, 10, n° 2, 184

35 - FERGUSON-SMITH M.A., PAGE B.M.
Pachytène analysis in a human reciprocal (10 ; 11) translocation.
J. Med. Genet. 1973, 10, n° 3, 282-7

36 - FRANCKE U.
Quinacrine mustard fluorescence of human chromosome characterization of unusuals translocations.
Am. J. Hum. Genet. 1972, 24, 189-213

37 - FREDGA K. et coll.
A complex familial translocation involving chromosomes 5, 9 et 13.
Cytogenetics 1970, 9, 295-306

38 - FRIEDRICH U., NIELSEN J.
Autosomal deletions 46, XY, de (12) (p 11) and 46, XY/46, XY, del (5) (p13) with no effect on physical or mental development
Humangenetik 21, 127-32

39 - FRIEDRICH U., NIELSEN J.
Autosomal reciprocal translocations in newborn children and their relatives.
Humangenetik 21, 133-44

40 - FRIEDRICH U., NIELSEN J.
Chromosome studies in 5049 consecutive newborn children
Clin. Genet. 1973, 4, 333

41 - FRYNS J.P. et coll.
Partial trisomy 13 : karyotype 46, XY, -6+t(13q ;6q
Humangenetik , 21, 47

42 - GEMME G. et coll.
Un cas de syndrome polymalformatif avec translocati chromosomique t(8q+ ; 9q-).
Minerva Pediat. 1973, 25, 32, 1338-1344

43 - GENDEL E. et coll.
Familial translocation involving chromosomes 6,14 and 20, identified by quinacrine fluorescence.
Excerpta Medica 1971, n° 233, 76

44 - GERMAN J. et coll.
Abnormalities of human autosomes. I : ambiguous genitalia associated with a translocation 46, XY, t(Cq+ ; Gq-)
Birth defects 1971, 7, 6

45 - GHYMERS D. et coll.
Partial tetrasomy of number 9 chromosome and mosaicism in a child with multiple malformations.
Humangenetik 1973, 20, 273-82

46 - GOUW W.L. et coll.
A case of 18q- in a family with a translocation t(6p+ ; 18q-) identified by the Giemsa Banding technique
Humangenetik 1973, 19, 123-6

47 - GRACE E. et coll.
Partial trisomy of 7q resulting from a familial translocation.
Ann. Genet., 1973, 16, n° 1, 51-4.

48 - GRAY J.E. et coll.
A family showing transmission of a translocation between a 6-12 chromosome and a 21-22 chromosome.
J. Med. Genet. 1966, 3, 62-5.

49 - GROUCHY J.de et coll.
Deux translocations familiales survenues ensemble chez chacune de 2 soeurs, l'une équilibrée, l'autre trisomique partielle 10q.
Ann. Genet. 1972, 15, 85

50 - GROUCHY J. de et coll.
A case of ? 6p- chromosomal aberration
Am. J. Dis. Child. 1968, 115, 93.

51 - GROUCHY J. de et coll.
Trisomie partielle pour le bras long d'un C (? 6) par translocation t(Gp+ ; Cqs +)
Ann. Genet. 1969, 12, n° 2, 133-8

52 - GROUCHY J. de et coll.
Etude en fluorescence d'une trisomie C mosaïque probablement 8 : 46, XY/47, XY, ? 8+
Ann. Genet. 1971, 14, n° 1, 69

53 - GROUCHY J. de et coll.
Deficit en facteur VII de la coagulation chez 3 suje
trisomiques.
Ann. Genet. 1974, 17, n° 2, 105-8

54 - GUSTAVSON K.H. et coll.
Mosaic trisomy of an autosome in the 6-12 group in a
patient with multiple congenital anomalies.
Acta paediat. scand. (Uppsala) 1967, 56, 6, 681-6

55 - HAHNEMANN N.
Chromosome studies in induced abortions.
Clin. Genet. 1973, 4, 328

56 - HAPPLE R., KUPFERSCHMID A.
A further case of basal cell nevus syndrome and
structural chromosome abnormalities
Humangenetik 1972, 15, 287

57 - HASLAM R.H.A. et coll.
Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalie
J. Med. Genet. 1973, 10, n° 2, 180.

58 - HIGURASHI M. et coll.
Two cases of trisomy C6-12 mosaicism with multiple
congenital malformations.
J. Med. Genet. 1969, 6, 429.

59 - HOEHN H. et coll.
Presumed trisomy for the short arm of chromosome 9
not due to inherited translocation.
Humangenetik 1971, 12, 175-81.

60 - HOWARD P.N. et coll.
Giemsa banding of a human metacentric chromosome
number 9.
Humangenetik 1973, 18, 271.

61 - JACOBSEN P. et coll.
A case of 18q- in a t (18q- ; 6p+) family.
Ann. Genet. 1971, 14, 41-9

62 - JACOBSEN P. et coll.
An (11;21) translocation in four generations with
chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clini
cal, cytogenetical and gene marker study.
Human Heredity 1973, 23, 568.

63 - JACOBSEN P. et coll.
The trisomy 8 syndrome : report of two further cases
Ann. Genet. 1974, 17, n° 2, 87-94

64 - JACOBSEN P. et coll.
A ring chromosome diagnosed by quinacrine fluorescenc
as n° 9 in a mentally retarded girl.
Clin. Genet. 1973, 4, 434-41.

65 - JONASSON J. et coll.
Trisomy 8 in acute myeloblastic leukemia and
sideroachrestic anemia.
Blood 1974, 43, 557-63

66 - JUBERG P. et coll.
Trisomy C in an infant with polycystic kidneys and
other malformations.
J. Pediat. 1970, 76, 598.

67 - KAFFE S. et coll.
Acquired trisomies 12 and 7
Lancet 1974, 1, 261-2

68 - KAKATI S. et coll.
An attempt to establish trisomy 8 syndrome
Humangenetik 19, 293-300

69 - KAOSAAR M.E. et coll.
Chromosome investigation in married couples with repeated spontaneous abortions
Jumangenetik 1973, 17, 277.

70 - KNIGHT L.A. et coll.
Acquired trisomy 9
Lancet 1, 1974, 566-7

71 - KULIEV A.M. et coll.
Morphological, autoradiographic, immunochemical and cytochemical investigation of a cell stain with tris 7 from a spontaneous abortis.
Humangenetik 1973, 17, 285-96

72 - KURNICK J. et coll.
Trisomy 9 : predominance of cardiovascular, liver, brain and skeletal anomalies in the first diagnosed case.
Human Path. 1974, 5, 223.

73 - LAURENT C. et coll.
Partial trisomy 10 due to hereditary translocation t (1 ; 10) (q44 ; q22).
Humangenetik 1973, 18, 321-7.

74 - LAURENT C. et coll.
Monosomie partielle d'un chromosome du groupe C (Cp-
Ann. Genet. 1968, 11, 4, 231

75 - LAURENT C. et coll.
Association d'un cas de syndrome de TURNER à une t (Cq- ; Cp+) familiale.
Ann. Genet. 1970, 13, 61-7.

76 - LAURENT C. et coll.
Clinical and cytogenetic observations on 2 mosaic C trisomic adults. Individualisation of the supernumer ry chromosome with the modern denaturation technic : 47, XY, ?8+
Lyon Médical 1971, 226, 827-33

77 - LAWRENCE R. ,SHAPIRO
Interstitial translocation in man
Lancet 1972, 2, 712-3.

78 - LEJEUNE J. et coll.
Translocation CcF familiale déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12.
Ann. Genet. 1966, 9, 12-18

79 - LEJEUNE J. et coll.
Trisomie C partielle par translocation familiale t (Cq- ; Cq+)
Ann. Genet. 1968, 11, n° 3, 171-5.

80 - LEJEUNE J. et coll.
Translocation 8-22 with no length change and partial trisomy for 8q. Detection by heat denaturation.
Exp. Cell Res. (New York) 1972, 74, 293-5

81 - LEJEUNE J. et coll.
Sur 3 cas de trisomie C.
Ann. Genet. 1969, 12, n° 1, 28.

82 - LEVY M. et coll.
Malformations graves des membres et oligophrénie dans une famille (avec études chromosomiques).
Ann. Pédiat. 1972, 19, 4, 313-20.

83 - LIN C.C. et coll.
Extra chromosome 7 in cells cultured from cervical carcinoma.
J. Nat. Cancer Inst. 1973, 50, 1399-401.

84 - LINDSTEN J. et coll.
Meiotic and mitotic studies of a familial reciprocal translocation two autosomies of group 6-12.
Cytogenetics 1965, 4, 45.

85 - LUCAS M., SMITHIES A.
II - Banding patterns and autoradiographic studies of cells with an X-autosome translocation.
Ann. Hum. Genet. 1973, 37, 9

86 - MAC DERMOTT A. et coll.
Two familial translocations involving the 6-12 group with meiotic studies in one.
Teratology 1968, 1, 135-52.

87 - MAC DOUGALL L.G. et coll.
C monosomy myeloproliferative syndrome : a case of 7 monosomy.
J. Pediat. 1974, 84, 256-9.

88 - MALPUECH G. et coll.
Trisomie 8 en mosaïque.
Arch. Franç. Pédiat. 1972, 29, 853.

89 - MANN J., RAFFERTY J.H.
Cri du chat syndrome combined with partial C-group trisomy.
J. Med. Genet., 9, 3, 289-92.

90 - MIKKELSEN M. et coll.
Familial reciprocal translocation between a C group (12?) chromosome and a late labelling G chromosome.
Acta Genet. Basel. 1968, 18, 241-50.

91 - MOORE M.K., ENGEL E.
Clinical, cytogenetic and autoradiographic studies in 10 cases with rare chromosome disorders. II-Cases 3, 4 et 5.
Ann. Genet. 1970, 13, n° 2, 129-35.

92 - MOORE C.M. et coll.
Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6.
J. Med. Genet. 1973, 10, 299-303.

93 - MUTTON D.E. et coll.
Pericentric inversion of chromosome 9.
Nature (New. Biol.) 1973, 241,80.

94 - NAKAGOME Y. et coll.
Trisomy 10 with mosaicism . A clinical and cytogene tic entity.
Jap. J. Hum. Genet. 1973, 18, 216-9.

95 - NEU R.L., GARDNER L.I.
Three families with abnormal inherited chromosomes 2q+ mat, t(Cp+ ; 13q-) mat and t(3?- ; 5q+) pat.
Ann. Genet. 1972, 15, n° 1, 19.

96 - NEWTON M.S. et coll.
Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 2 : autosome abnormalities.
Clin. Genet. 1972, 3, 226-248.

97 - NIEBUHR E.
A familial translocation t (6q+ ; 8q-) identified by fluorescence microscopy.
Humangenetik 1973, 18, 189-92.

98 - PALLISTER P.D. et coll.
A woman with multiple congenital anomalies mental retardation and mosaicism for an unusual transloca- tion t (6 ; 19).
Clin. Genet. 1974, 5, 3, 188.

99 - PENROSE L.S.
Dermatoglyphic patterns in a cas of trisomy 8.
Lancet 1, 957.

100 - PETIT P. et coll.
Monosomy 7 in a erythroleukaemia.
Lancet 1973, 2, 1030-1.

101 - PUNETT H.H. et coll.
Familial reciprocal C/18 translocation.
Am. J. Hum. Genet. 1966, 18, 6, 572-83.

102 - REINWEIN H. et coll.
Presumed trisomy for the short arm of chromosome 9 not due to inherited translocation.
Humangenetik 1971, 12, 175-81.

103 - RETHORE M.O. et coll.
Sur 4 cas de trisomie pour le bras court du chromos me 9. Individualisation d'une nouvelle entité morbi
Ann. Genet. 1970, 13, 4, 217.

104 - RETHORE M.O. et coll.
Giemsa -R banding analysis of the trisomy 9p and report of a new case.
Humangenetik 1973, 18, 129-38.

105 - RICCARDI V.M. et coll.
Absent patellae, mild mental retardation skeletal and genitouninary anomalies and C group autosomal mosaicism.
J. Pediat. 1970, 77, 664.

106 - ROHDE R.A., CATZ B.
Maternal transmission of a new group C (6/9) chromosomal syndrome.
Lancet 1964, 2, 838-40.

107 - ROSENTHAL I.M. et coll.
Trisomy of the short arm of chromosome 8 : association with translocation between chromosome 8 and 22 : 46, XY, 22-, t (8p ; 22q)+.
Clin. Genet. 1973, 4, 507-16.

108 - ROTT H.D. et coll.
C11-D13 translocation in four generations.
Humangenetik 1972, 14, 300-5.

109 - ROUX C. et coll.
Trisomie partielle 10q par translocation familiale t (10q- ; 22p+)
Ann. Genet. 1974, 17, n° 1, 59-62.

110 - ROWLEY J.
Deletion of chromosome 7 in haematological disorders.
Lancet 1973, 2, 1385.

111 - SANCHEZ O. et coll.
Partial trisomy 11 in a child resulting from a complex maternal rearrangement of chromosomes 11, 12 and 13.
Humangenetik 1974, 22, 1, 59.

112 - SANCHEZ O., YUNIS J.J.
Partial trisomy 8 (q24) and the trisomy 8 syndrome.
Humangenetik 1974, 23, 297.

113 - SARTO G.E. et coll.
X-inactivation in man : a woman with t (Xq- ; 12q+)
Am. J. Hum. Genet. 1973, 25, 262-70.

114 - SCHLEIERMACHER E. et coll.
Brother and sister with trisomy 10p : a new syndrome
Humangenetik 1974, 23, 163-73.

115 - SERGOVICH F.
Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies.
New Eng. J. Med. 1969, 280, 851-855.

116 - SHOKEIR M.H.K. et coll.
Deletion of the long arm of chromosome 7 : Tentative assignment of the Kidd (Jk) locus.
Clin. Genet. 1973, 4, 360.

117 - SHORT E.M. et coll.
A case of partial 14 trisomy 47, XY, (14q-)+ and translocation t (9p+ ; 14q-) in mother and brother.
J. Med. Genet. 1972, 9, 367-73.

118 - SINGH D.N. et coll.
Transmission of the cri du chat syndrome from a maternal balanced translocation carrier.
Humangenetik 1973, 20, 361-5.

119 - STAHL A. et coll.
Hypotrophie testiculaire primitive ; caryotype XY avec translocation 12-10.
Ann. Endocr. 1966, 27, 155-160.

135 - VAN DEN BERGHE H. et coll.
Chromosome 6 en anneau. Caryotype :
46, XY, r (6)/45, XY, -6.
Ann. Genet. 1974, 17, n° 1, 29-35.

136 - VOGEL W. et coll.
Partial trisomy 7q.
Ann. Genet. 1973, 16, n° 4, 277-80.

137 - VORMITTAG W. et coll.
Zur heziehung zwischen hautleistenverlauf und morbus Wilson.
Humangenetik 1973, 18, 337-41.

138 - WAHRMAN I. et coll.
Pericentric inversions of chromosome 9 in two families
Cytogenetics 1972, 11, 2, 132.

139 - WARBURTON D. et coll.
A stable human dicentric chromosome
t dic (12 ; 14) (p13 ; p13) including an intercalary satellite region between centromeres.
Am. J. Hum. Genet. 1973, 25, 439-45.

140 - WURSTER D. et coll.
Mental deficiency and malformation in a boy with a group C ring chromosome : 46, XY, Cr.
J. Ment. Defic. Res. 1969, 13, 184-90.

* 141 - BUHLER U.K. et coll.
Multiple Missbildungen bei partieller trisomie C (12) als Manifestation einer erblichen E-C (18 ; 12) Translokation.
Helv. Paediat. Acta 1967, 1, 41-53.

DIFFERENTES TECHNIQUES DE MARQUAGE CYTOCHIMIQUE

1' - ARRIGHI F.E. et HSU T.C.
Localization of heterochromatin in human chromosomes.
Cytogenetics 1971, 10, 81-86

2' - BERGER R.
Une nouvelle technique d'analyse du caryotype
CR Acad. SC Paris 1971, 273, série D, 2620-2622

3' - CASPERSSON T. et coll.
Identification of human chromosome by DNA binding fluorescent agents.
Chromosoma 1970, 30, 215-227

4' - CHANDLEY A. et FLETCHER J.M.
Centromere staining at meiosis in man
Humangenetik 1973, 18, 247-252

5' - DRETS M. et SHAW M.
Specific banding patterns of human chromosomes
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1971, 68, 2073-2077

6' - DUTRILLAUX B. et LEJEUNE J.
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain
CR Acad. SC Paris 1971, 272, Série D, 2638-2640

7' - Dutrillaux B. et coll.
Mise en évidence de la structure fine des chromosomes humains par digestion enzymatique (pronase en particulie
CR Acad. SC Paris 1971, 273, Série D, 587-588

8' - GAGNE R. et coll.
Differential staining patterns of heterochromatin in man
Nature New Biology 1971, 232, 29-31

9' - KATO H. et YOSIDA T.H.
Banding patterns of Chines Hamster chromosomes revealed by new techniques
Chromosoma 1972, 36, 272-280

10' - SCHNELD W.
Analysis of the human karyotype using a reassociation technique
Chromosoma 1971, 34, 448-454

11' - SEABRIGHT M.
A rapid banding technique for human chromosomes
Lancet, 1971, II, 971-972

12' - SUMNER A.T. et coll.
A new technique for distinguishing between human chromosomes.
Nature New Biology 1971, 232, 31.